



CÁC HỘI CHỨNG THẦN KINH-DA

TÁC GIẢ

Michele Madigan: Đại học New South Wales

THẨM ĐỊNH

Richa Verma: Đại học Deakin

NỘI DUNG CỦA CHƯƠNG

MỤC TIÊU	1
MỤC TIÊU HỌC TẬP	1
THÔNG TIN CƠ SỞ	2
BỆNH U XƠ THẦN KINH.....	2
U THẦN KINH ĐỆM CỦA THỊ THẦN KINH	6
BỆNH XƠ CỨNG CỬ (BỆNH BOURNVILLE)	7
HỘI CHỨNG VON HIPPEL-LINDAU	7
HỘI CHỨNG STURGE-WEBER.....	8

MỤC TIÊU

Bài này nhằm đưa ra những điểm chính về chẩn đoán và điều trị các hội chứng thần kinh-da qua việc phát triển:

- Một qui trình để đánh giá các dấu hiệu của nhiều hội chứng
- Một khung để chẩn đoán phân biệt các hội chứng
- Hướng dẫn điều trị các hội chứng

MỤC TIÊU HỌC TẬP

Sau khi kết thúc các bài giảng và tài liệu đọc, sinh viên có thể:

1. Hiểu được sự đa dạng của biểu hiện của các hội chứng thần kinh-da
2. Đánh giá đúng bản chất phức tạp của nguyên nhân của các hội chứng thần kinh-da
3. Phát triển một kế hoạch đánh giá lâm sàng các hội chứng này
4. Hiểu được các lựa chọn điều trị sẵn có



THÔNG TIN CƠ SỞ

Bài này xem xét một nhóm các hội chứng đa hệ thống độc lập, đặc trưng bằng nhiều khối u hoặc các tổn thương dạng u trong đó một số có thể ác tính.

Các hội chứng này đôi khi được gọi là phakomatosis (hội chứng thần kinh-da), từ chữ Hi Lạp phacos nghĩa là vết hoặc thấu kính.

Chúng có thể xuất hiện ở các cơ quan khác nhau của cơ thể và có các đặc điểm đặc trưng ở mắt.

Các loại chính của hội chứng thần kinh-da là:

- Bệnh u xơ thần kinh typ 1 (bệnh von Recklinghausen) và typ 2 (u xơ thần kinh trung ương)
- Bệnh xơ cứng củ
- Hội chứng Von-Hippel-Lindau
- Hội chứng Sturge-Weber
- Hội chứng Wyburn-Mason

Các hội chứng khác gồm:

- Mất điều hòa giãn mạch
- Bệnh nhiễm sắc tố dầm dề (incontinentia pigmenti)
- Hội chứng Gorlin (còn gọi là hội chứng ung thư tế bào đáy dạng bột)

CÁC ĐẶC ĐIỂM CHÍNH Ở MẮT

Các đặc điểm chính ở mắt gồm:

- Những tổn thương ở võng mạc hoặc màng bồ đào đặc trưng
- Những tổn thương ở hốc mắt
- Những tổn thương ở phần phụ cận

CÁC ĐẶC ĐIỂM TOÀN THÂN

- Những tổn thương da đặc trưng trong nhiều hội chứng
- Những tổn thương thần kinh trung ương đặc trưng trong tất cả các hội chứng này

BỆNH U XƠ THẦN KINH

Bệnh u xơ thần kinh là hội chứng thần kinh-da thường gặp nhất.

Bệnh được chia thành 2 dạng riêng biệt:

- **U xơ thần kinh typ 1**
 - Thường gặp hơn
 - 1/3500-4000 người
- **U xơ thần kinh typ 2**
 - Không quá 1/40.000–50.000 người

Tỉ lệ bệnh ở nam và nữ bằng nhau và không có sự chênh lệch về giới tính ở cả 2 typ.

Nhiều đặc điểm không xuất hiện trước tuổi trưởng thành. Mức độ thay đổi giữa các bệnh nhân, và trong một số trường hợp, bệnh có thể không được phát hiện do không có các dấu hiệu.

Gen u xơ thần kinh typ 1 nằm ở nhiễm sắc thể 17q11 trong khi gen u xơ thần kinh typ 2 nằm ở nhiễm sắc thể 22q12.



Sản phẩm gen của u xơ thần kinh typ 1, protein của tương bào (neurofibromin), được cho là có chức năng như là yếu tố ức chế khối u hoặc yếu tố điều chỉnh sự tăng trưởng âm. Neurofibromin bình thường ức chế sự phát triển tế bào (qua con đường Ras) và sự vắng mặt hoặc giảm biểu hiện của nó có thể dẫn đến tăng trưởng tế bào mạnh hơn.

BỆNH U XƠ THẦN KINH TYP 1

Để chẩn đoán u xơ thần kinh typ 1 bệnh nhân phải có ≥ 2 dấu hiệu sau:

- ≥ 6 vết cà phê sữa
 - Mỗi vết phải $\geq 1,5$ cm ở tuổi sau dậy thì
 - Mỗi vết phải 0.5 cm ở tuổi trước dậy thì
- ≥ 2 u xơ thần kinh bất kể loại nào hoặc ≥ 1 u xơ thần kinh dạng đám rối
- Vết tàn nhang ở nách hoặc bẹn
- U thần kinh đệm của thị thần kinh
- ≥ 2 nốt Lisch của móng mắt
- Tổn thương xương đặc biệt (thí dụ loạn sản xương bướm, loạn sản các xương dài)
- Một người ruột thịt thế hệ một có u xơ thần kinh typ 1

CÁC DẤU HIỆU TOÀN THÂN CỦA U XƠ THẦN KINH TYP 1

Các dấu hiệu của u xơ thần kinh typ 1 gồm:

- Các u nội sọ
 - Thường là u màng não, u thần kinh đệm
- Dấu hiệu ở da
 - Các vết cà phê sữa
 - Kích thước và số lượng tăng ở tuổi nhỏ
 - Vết tàn nhang ở nách hoặc bẹn
 - U xơ thần kinh ở da
 - Dọc theo đường đi của thần kinh ngoại vi hoặc thần kinh tự động
 - Riêng rẽ/nhỏ, dạng nốt, dạng đám rối tỏa lan
 - Thâm nhiễm sâu
 - Xuất hiện ở tuổi dậy thì; những nốt mềm, có cuống: u xơ thần kinh hoặc u tế bào Schwann
 - Số lượng tăng lên trong đời, thường phân bố rộng
 - Các nốt nhỏ, mềm, dạng polyp, màu da đến màu hồng đặc trưng cho u xơ thần kinh typ 1. Làm test “tạo khuyết áo”: có thể lõm xuống (giống như khuyết áo) khi ấn nhẹ tay và lồi trở lại khi bỏ tay ấn ra
- Loạn sản và biến đổi xương
 - Đầu hơi to
 - Loạn sản sọ mặt (xương bướm)
 - Cột sống (thí dụ vẹo cột sống)
- U xơ thần kinh mi
 - Dạng nốt
 - Có thể gây ra sụp mi cơ học
 - Dạng đám rối
 - Có thể kèm theo glôcôm
- Tổn thương bộ xương
 - Teo nửa mặt
 - Đầu hơi to ra, nhưng ít gặp
 - Ngoài ra vẹo cột sống, người lùn, mỏng các xương dài



CÁC DẤU HIỆU Ở MẮT CỦA U XƠ THẦN KINH TYP 1

- Nốt Lisch (hamartoma mống mắt)
 - Rất thường gặp
 - Tới khoảng 95% số bệnh nhân có các nốt này
 - Có thể thấy ở lứa tuổi 20 hoặc 30
 - Trong mờ hoặc có sắc tố
 - Kích thước nhỏ (đường kính < 3 mm)
 - Thấy khi khám đèn khe
- U thần kinh đệm của thị thần kinh
 - Tới 15% số bệnh nhân có u thần kinh đệm
 - 1 mắt hoặc 2 mắt
 - Lành tính ("dạng hamartoma")
 - U thực sự
 - Khoảng 50% u thần kinh đệm của thị thần kinh ở trẻ em có kèm theo u xơ thần kinh typ 1
- Tổn thương đáy mắt
 - Nơ-vi hắc mạc
 - Thường có nhiều và ở 2 mắt
 - U tế bào hình sao của võng mạc hiếm gặp
- Lộn màng bồ đào bẩm sinh
 - Hiếm gặp
 - Nếu có thì có thể kèm theo bệnh glôcôm
- U xơ thần kinh của mi

GLÔCÔM VÀ U XƠ THẦN KINH TYP 1

Glôcôm có thể kèm theo u xơ thần kinh typ 1 ở những bệnh nhân trẻ em. Nó cũng liên quan với u xơ thần kinh của mi ép lên nhãn cầu, mặc dù không thường gặp. Nếu có thì ở một mắt và bẩm sinh.

Ở trẻ em, sự xuất hiện glôcôm có thể bao gồm các quá trình sau:

1. Thâm nhiễm góc tiền phòng do u xơ thần kinh
2. Góc đóng góc thứ phát do thể mi và hắc mạc dày lên do u xơ thần kinh
3. Lộn màng bồ đào và nội mô hóa góc tiền phòng
4. Xơ mạch hóa dẫn đến đóng góc do dính và xuất hiện glôcôm tân mạch
5. Các dị thường góc bẩm sinh, thí dụ loạn sản phần trước

CÁC NANG & CỤC CỦA MỐNG MẮT; CÁC U MỐNG MẮT & THỂ MI (LÀNH TÍNH & ÁC TÍNH)

Chẩn đoán phân biệt gồm các nốt mống mắt nói chung, các biến đổi sắc tố mống mắt khác và cả u lành tính và u ác tính của mống mắt và thể mi.

Cần xem xét nhiều bệnh khác nhau, chẳng hạn:

- Các nốt và cục lành tính
 - Gắn với các hội chứng/bệnh toàn thân
 - Cần phân biệt nốt Koeppe và nốt Bussaca
- Nang
 - Nhu mô hoặc biểu mô
- Mống mắt
 - Nơ-vi, u hắc tố bào, u hắc tố
 - Vết tàn nhang: nhỏ hơn vết bớt, sắc tố trên mặt mống mắt, không gây biến dạng đồng tử



- Vết Bruchfield: các tổn thương nhạt màu ở nhu mô vùng chu vi, thường ở bệnh nhân có hội chứng Down
- Những nốt dạng nùm vú trên móng mắt: các tổn thương nhỏ mịn, hiếm gặp nhưng thấy ở những bệnh nhân nhiễm sắc tố mắt bẩm sinh, dị thường Axenfeld và Peter, ở 1 mắt
- Các u móng mắt khác
 - U cơ trơn, u mạch, di căn từ các vị trí khác (điển hình là ung thư biểu mô vú hoặc phổi)

CÁC TỔN THƯƠNG NỘI NHÃN CỦA U XƠ THẦN KINH TYP 1

- Bớt hắc mạc
 - Thường gặp
 - Có thể có nhiều và ở 2 bên
- U tế bào hình sao của võng mạc
 - Hiếm gặp
 - Giống như u ở bệnh xơ cứng củ

BỆNH U XƠ THẦN KINH TYP 2

Những người có các đặc điểm lâm sàng dưới đây cần phải nghĩ đến chẩn đoán u xơ thần kinh typ 2:

- U thần kinh thính giác 2 bên (hầu hết là u tế bào Schwann (ở quanh thị thần kinh))
 - Giảm thính giác, ù tai hoặc mất thăng bằng
 - Tránh nhầm với “bệnh u Schwann” là một thực thể riêng biệt, không có tổn thương tiền đình
- Người ruột thịt thế hệ 1 có u xơ thần kinh typ 2, u thần kinh thính giác một bên cộng với bất kì 2 tổn thương nào trong số dưới đây:
 - U màng não
 - U thần kinh đệm
 - U tế bào Schwann
 - Đục thể thủy tinh xuất hiện sớm
 - Hamartoma kết hợp của võng mạc/biểu mô sắc tố

Các đặc điểm ở mắt:

- Đục thể thủy tinh trước 30 tuổi
 - Rất thường gặp
- Tổn thương đáy mắt
 - Thường thấy hamartoma kết hợp của biểu mô sắc tố/võng mạc
 - Màng trước võng mạc quanh trung tâm hoàng điểm
- Các rối loạn vận nhãn
 - Gặp ở khoảng 10% các trường hợp
- Các bệnh khác gồm: U thần kinh đệm của thị thần kinh, u màng não bao thị thần kinh

KẾT QUẢ VÀ DIỄN BIẾN CỦA BỆNH U XƠ THẦN KINH

Tuổi thọ giảm giảm rõ rệt ở những bệnh nhân u xơ thần kinh typ 1 hoặc typ 2.

Các nguyên nhân chính của chết sớm ở bệnh nhân u xơ thần kinh typ 1:

- Biến chứng của tăng huyết áp
- Sự phát triển của u nội sọ lạnh tính



- Một số loại ung thư, bao gồm sacôm xơ thần kinh, các sacôm khác, bệnh bạch cầu, và u lymphô, thường gặp hơn ở bệnh nhân u xơ thần kinh typ 1

Nguyên nhân chính của chết sớm ở bệnh nhân u xơ thần kinh typ 2:

- Nguyên nhân chính là do sự phát triển của u ở thần kinh trung ương

Mù một hoặc 2 mắt xảy ra ở một số người bị u xơ thần kinh typ 1 hoặc typ 2. Ảnh hưởng thị lực thường do u thần kinh đệm của thị thần kinh hoặc giao thoa thị (nhất là u xơ thần kinh typ 1) hoặc đôi khi liên quan đến sự phát triển nội sọ của u tế bào schwann ở tiền đình (u xơ thần kinh typ 2).

U THẦN KINH ĐỆM CỦA THỊ THẦN KINH

U thần kinh đệm của thị thần kinh là một u của bao thần kinh. Bệnh xuất hiện từ thị thần kinh, giao thoa hoặc thị thần kinh. Nó được thấy ở tuổi nhỏ và là một u lành tính phát triển chậm.

U thần kinh đệm chiếm khoảng 70% tổng số các u bao thị thần kinh.

- Khoảng 30% số bệnh nhân u thần kinh đệm của thị thần kinh có u xơ thần kinh typ 1
 - Nếu ở 2 mắt thì đặc trưng cho u xơ thần kinh typ 1
 - Có ở 15% các trường hợp u xơ thần kinh typ 1
- Biểu hiện bằng lồi mắt, giảm thị lực, teo thị thần kinh
- U tế bào hình sao, chủ yếu ở trẻ em (tuổi trung bình là 8 tuổi).
- Không có sự chênh lệch về giới tính
- Ảnh hưởng thị thần kinh đơn độc trong 28% các trường hợp
 - 72% ở giao thoa thị giác, trong số này 43% ở giao thoa và não giữa
- Bệnh u xơ thần kinh các tổn thương có thể ở 2 mắt

Dấu hiệu:

- Thường kèm theo u xơ thần kinh typ 1
- Xuất hiện ở khoảng 10 tuổi với giảm thị lực dần
- Sụp mí tăng dần
- Teo thị thần kinh
- Phù và lồi mắt

Triệu chứng:

- Thị lực giảm chậm
- Sau giai đoạn giảm ban đầu, thị lực vẫn ổn định ở 80% số bệnh nhân
- Các dấu hiệu vùng dưới đồi có thể gặp trong 22% các trường hợp

Điều trị

- Chỉ theo dõi nếu u không phát triển, thị lực tốt và thẩm mỹ tốt
- Xạ trị nếu có lan rộng nội sọ
- Cắt bỏ: kết quả thị lực và thẩm mỹ đều không tốt

Xử lý

- Thị lực ổn định và u không phát triển: chỉ cần theo dõi
- Thị lực giảm dần và u to ra trên phim chụp cắt lớp thì cần phẫu thuật

Phẫu thuật

- Mở thành ngoài hốc mắt hoặc mở sọ



BỆNH XƠ CỨNG CỬ (BỆNH BOURNVILLE)

Bệnh xơ cứng cử là một bệnh di truyền đa hệ thống hiếm gặp gây ra những cử không ác tính phát triển ở não và ở các cơ quan khác như thận, tim, mắt, phổi và da.

Là một bệnh di truyền trội (các gen TSC1 và TSC2),

Hamartoma có ở nhiều cơ quan từ tất cả các lớp tế bào mầm nguyên thủy. Khoảng 60% số trường hợp là tản phát.

Dấu hiệu ở da

- Những tổn thương da dạng kim tuyến, vết cà phê sữa
- Dày da, các mảng xơ
- Các vết giảm sắc tố trên da

Dấu hiệu thần kinh

- Các nốt tế bào hình sao
- Hamartoma
- U tế bào hình sao tế bào khổng lồ
- Các u nội tạng

Dấu hiệu ở mắt

- U tế bào hình sao
- Giảm sắc tố mỏng mắt loang lổ
- Khuyết mỏng mắt không điển hình
- Hamartoma võng mạc ở 50% số bệnh nhân

HỘI CHỨNG VON HIPPEL-LINDAU

Các dấu hiệu lâm sàng để phân biệt bệnh von Hippel-Lindau là sự xuất hiện các u nguyên bào mạch của võng mạc và thần kinh trung ương, u tế bào ưa crôm (u thần kinh nội tiết), nhiều nang ở tụy và thận, và tăng nguy cơ chuyển dạng ác tính của nang thận thành ung thư biểu mô.

Là một bệnh di truyền trội do đột biến của nhiễm sắc thể 3p25-p24.

U nguyên bào mạch của thần kinh trung ương (tiểu não, tủy sống, hành não, cầu não) có ở khoảng 25% số bệnh nhân có u võng mạc.

- U tế bào ưa crôm (u tuyến thượng thận, hiếm gặp)
- Các u tiết catecholamine
- Ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô tế bào tiểu đảo tụy
- Các nang (thận, buồng trứng, tinh hoàn, phổi, gan, tụy)
- Bệnh tăng hồng cầu

Chuyển đi bác sĩ để:

- Khám võng mạc
 - U mao mạch võng mạc
 - U đe dọa thị lực ở 50% số bệnh nhân
 - Có thể nhiều u và ở 2 mắt
 - Kèm theo các mạch máu nuôi giãn và ngoằn ngoèo
- Khám toàn thân và thần kinh
- Soi đáy mắt
- Siêu âm thận, v.v.

Cần khám những người ruột thịt vì đây là bệnh di truyền trội.



HỘI CHỨNG STURGE-WEBER

Đây là một hội chứng thần kinh-da bẩm sinh, đơn phát, có biểu hiện ở mặt, mắt và màng não mềm. Đặc điểm chính của hội chứng là một hamartoma mạch máu.

Các dấu hiệu toàn thân

- Vết rạn vang ở mặt
 - Lan rộng ở vùng của các nhánh thần kinh số V
 - Bẩm sinh, không trắng ra khi ấn vào
- U mạch màng não mềm thùy đỉnh hoặc thùy chẩm
 - Cần chụp cắt lớp
 - Các biến chứng gồm co giật và bán manh

Dấu hiệu ở mắt:

- Tăng nguy cơ glôcôm cùng bên nếu ảnh hưởng đến nhánh mắt và nhánh hàm trên của thần kinh số V
- U mạch thượng củng mạc
- Móng mắt dị sắc
- U mạch hắc mạc tỏa lan
 - Thường có những bệnh nhân hội chứng Sturge-Weber
 - Có thể dễ bỏ sót
 - So với mắt bình thường
 - Dày tỏa lan, rõ nhất ở cực sau

Các đặc điểm ở mắt:

- Lồi mắt trâu ở khoảng 60% các trường hợp
- Có thể kèm theo u mạch thượng củng mạc